

フェニトイン長期投与により誘発されるラットの骨塩量減少と $1,25(OH)_2D_3$ および $1,25(OH)_2D_3$ によるその抑制

著者	小野寺 憲治, 高橋 温, 篠田 壽
雑誌名	東北大学歯学雑誌
巻	17
号	1
ページ	84-91
発行年	1998-06
URL	http://hdl.handle.net/10097/31626

原 著

フェニトイン長期投与により誘発されるラットの骨塩量減少と $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ および $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によるその抑制

小野寺 憲 治・高 橋 温*・篠 田 壽

東北大学歯学部歯科薬理学講座

(主任: 篠田 壽教授)

*東北大学歯学部小児歯科学講座

(主任: 真柳秀昭教授)

(平成 10 年 3 月 31 日受付, 平成 10 年 5 月 11 日受理)

Phenytoin-induced osteopenia and its prevention with $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ or $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in rats

Kenji Onodera, Atsushi Takahashi* and Hisashi Shinoda

*Department of Pharmacology, and *Department of Pediatric
Dentistry, Tohoku University School of Dentistry*

Abstract : The effects of long-term treatment with phenytoin, alone and in combination with $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ or $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, on bone mineral density (BMD) were studied in growing rats. The following results were obtained: 1) Administration of phenytoin at a dose of 20 mg/kg/day for 5 weeks decreased BMD at all regions measured. 2) Combined administration of either $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (0.1 $\mu\text{g/kg/day}$) or $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0.1 $\mu\text{g/kg/day}$) with phenytoin for 5 weeks prevented osteopenia. 3) The magnitude of the prophylactic effect of $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ or $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on BMD varied depending on the region examined. The greatest effect was observed in the regions such as the tibial metaphysis and the mandibular head, which have high bone turnover rate, and the smallest effect was seen in regions such as the tibial and femoral diaphysis, which have low bone turnover rate. The animal model in this study could be useful to elucidate the mechanism of phenytoin-induced osteopenia.

Key words : phenytoin, BMD, osteopenia, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$

緒 言

てんかんは小児期に始まる疾患で、その治療は 10 年以上の長期にわたる場合が多い。特に、難治性てんかんでは多種類の抗てんかん薬が長期にわたり大量に投与される¹⁾。抗てんかん薬の長期服用による副作用には、諸種皮膚症状、肝障害、血液障害等が知られており^{1,2)}、また、歯科領域ではフェニトインによる歯肉増殖症がよく知られている³⁾。さらに近年抗てんかん薬の長期服用により、骨の代謝にも異常が起こることが

知られるようになっていく⁴⁻²⁷⁾。例えば、日常の運動量が少なく、日光に照射される機会の少ない、重症心身障害者の施設において、骨折患者 21 例中 15 例までが、抗てんかん薬を長期服用していたという報告がある¹⁰⁾。また、最近、当大学歯学部の障害者歯科や口腔外科外来においても、障害者(てんかん患者を含む)や、高齢の骨減少症患者において、顎骨骨折をはじめとする顎機能障害を起こしている患者が増えているという(齊藤 峻ら, 未発表)。抗てんかん薬の長期服用が骨減少症を起こし、顎骨骨折というかたちで症状が発現

する可能性があるので、その予防手段を見出すことは極めて重要である。また、小児期からの抗てんかん薬の長期服用が顎骨も含めた骨の形成発達にどのような影響を与えるかについて歯科基礎医学の立場から検討を加えた報告はほとんど見当たらない。

本研究では、抗てんかん薬のうち、フェニトインについて、その長期投与が顎骨、大腿骨、脛骨の骨塩量にどのような影響を与えるか検討し、併せてフェニトインと $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の併用投与についても検討した。

実験方法および材料

動物

5 週齢雄性 Wistar 系 ラット 61 匹 (SLC, Co., Japan) を用いた。1 匹ごと金網のケージ (17×25×37 cm) に入れ、恒温、恒湿 (22±2°C, 60±10%), 明暗サイクル (7:30 点灯, 19:30 消灯) のもとで飼育した。実験期間中、飼料 (SLC 社製 F2, 100 g あたり Ca 0.74 g, P 0.65 g, ビタミン D_3 200 IU を含有) と水は自由に与えた。

薬物

フェニトインナトリウム (SIGMA 社), $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (中外製薬) および $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Duphar 社) を用いた。フェニトインナトリウムは、0.5% tween80 溶液に 2 g/100 ml の割合で懸濁し、用時調整して用いた。 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、 10^{-3} M の割合でエタノールに溶解したものを、注射用蒸留水にて希釈し、濃度 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にしたものを用いた。

ラットは以下の 6 群に分け、下記の薬物を、それぞれの群に 5 週間連日投与した。各薬物の投与は毎日 16 時から 18 時の間に行った。

a) 対照群:

フェニトインナトリウム懸濁に用いた溶媒 (0.5% tween 溶液) を体重 100 g 当たり 0.1 ml の割合で皮下投与した。

b) フェニトイン投与群 (20 mg/kg):

フェニトインナトリウム溶液を体重 100 g 当たり 0.1 ml の割合で皮下投与した。

c) フェニトイン (20 mg/kg) + $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与群:

フェニトインナトリウム溶液を体重 100 g 当たり 0.1 ml の割合で、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ を体重 100 g 当たり 20

μl の割合で、それぞれ皮下投与した。

d) フェニトイン (20 mg/kg) + $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与群:

フェニトインナトリウム溶液を体重 100 g 当たり 0.1 ml の割合で、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 溶液を体重 100 g 当たり 20 μl の割合で、それぞれ皮下投与した。

e) $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与群:

フェニトインナトリウム懸濁に用いた溶媒 (0.5% tween 溶液) を体重 100 g 当たり 0.1 ml の割合で、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 溶液を体重 100 g 当たり 20 μl の割合で、それぞれ皮下投与した。

f) $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与群:

フェニトインナトリウム懸濁に用いた溶媒 (0.5% tween 溶液) を体重 100 g 当たり 0.1 ml の割合で、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 溶液を体重 100 g 当たり 20 μl の割合で、それぞれ皮下投与した。

血液と骨標本の採取

飼育終了後、エーテル麻酔下で頸動脈を切断し、血液を採取した。室温に 15-20 分放置後、遠心し、血清を採取した。屠殺した動物より、下顎骨、大腿骨、脛骨を摘出し、Karnovsky 溶液 (pH 7.4) で固定した。固定終了後軟組織を除去し、以後の骨塩量測定に用いた。

骨塩量の測定

各骨標本の骨塩量の測定は篠田らの方法に従った^{28,29)}。すなわち、軟 X 線撮影装置 (SOFTEX-CMB 型, ソフテックス社) を用い、各骨標本を既知濃度のハイドロキシアパタイト (HA) 基準尺と同時に撮影し (管球・フィルム間距離 35 cm, 管電流, 管電圧および撮影時間については、下顎骨では 1 mA, 70 kv, 40 sec, 脛骨と大腿骨では、1 mA, 80 kv, 60 sec), この軟 X 線フィルム画像を CCD カメラを介してビデオモニターに取り込んだ。次いで 12 段階の既知濃度の HA 量を含む基準尺の画像の黒化度 (256 段階の白黒階調) を画像解析装置 (三谷商事, ASPECT) を用いて測定し、HA 量 ($\mu\text{gHA}/\text{mm}^2$) の対数と黒化度の間に成り立つ一次回帰式を得た。この回帰式にもとづき、一定の対象骨領域で得られる黒化度からその骨塩量 ($\mu\text{gHA}/\text{mm}^2$) を求めた。今回測定対象とした領域は図 1 に示した通りで、下顎骨では下顎頭から下顎枝にかけての 2 mm の範囲 (下顎骨下顎頭部), 脛骨では骨端軟骨下縁から近位 3 mm の範囲 (脛骨骨幹端部) と、骨体中央部 3 mm の範囲 (脛骨骨幹部) において、また、大腿骨で

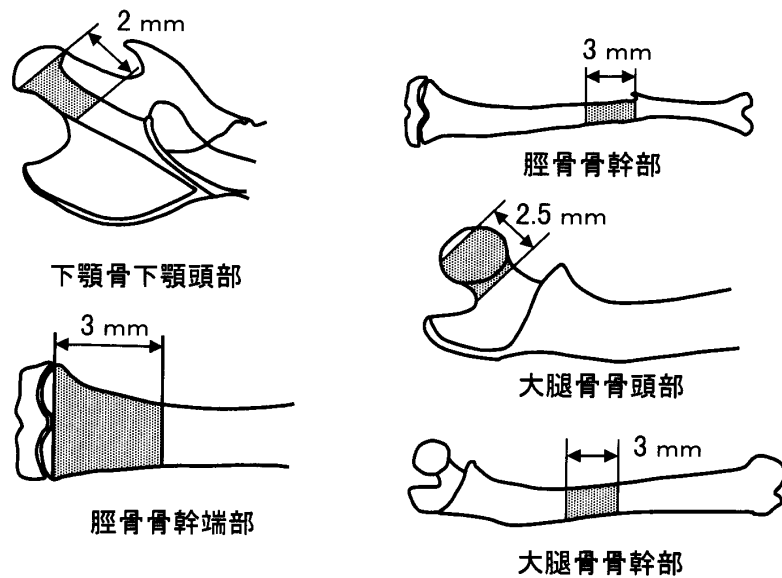


図1. 骨塩量の測定部位。各骨標本の暗影で示した部位について骨塩量の測定を行った。

は骨頭部から頸部にかけて 2.5 mm の範囲（大腿骨骨頭部）および、骨体の中央部 3 mm の範囲（大腿骨骨幹部）であった。なお、測定は 1 サンプルにつき 2 回行い、その平均値をサンプルの代表値とした。

血中カルシウム測定法

血清中カルシウム量を Gitelman (1967) によって記載された OCPC 法（カルシウム C-テストワコー，和光純薬）によって測定した²⁹⁾。

統計処理

群間における平均値の差の検定は、各薬物投与群ごとに分散分析（ANOVA）を行った後、Williams and

Wilcoxon の多重比較法を用いて行った。 $p < 0.05$ を有意の差ありとした。

結 果

1. 体重

フェニトイン単独投与群，フェニトインに $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を併用投与した群， $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ をそれぞれ単独に投与した群の体重は実験期間中を通して対照群と比較して有意な差は見られなかった（図 2）。

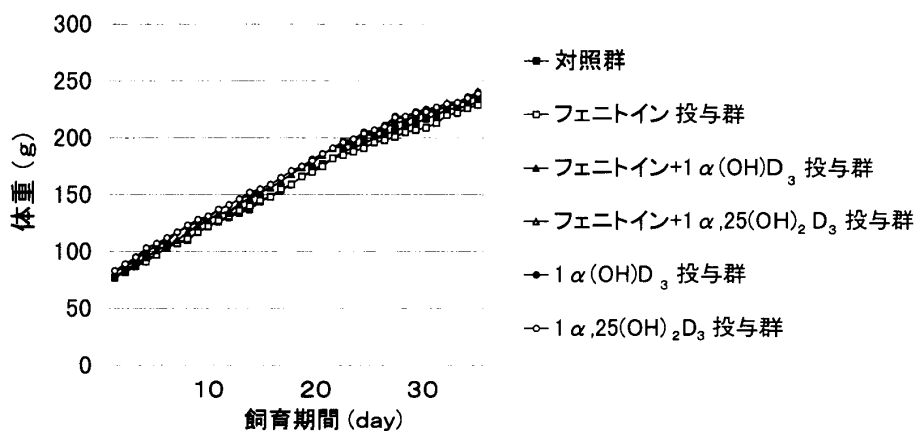


図2. 各群の飼育期間中の体重の平均値。いずれの群も飼育期間中を通して対照群と比較して有意な差は見られなかった。

2. フェニトイン長期投与が骨塩量に及ぼす影響

フェニトイン投与群では、測定した全ての部位において対照群と比べて、有意に低い値を示した。これら骨塩量の減少率には測定部位による大きな違いは見られず、およそ7から9%の範囲であった(図3)。

3. $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のフェニトインとの併用効果(図4)

フェニトインおよび $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 併用投与群、フェニトインおよび $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 併用投与群の両群とも、フェニトイン単独投与群に比べて骨塩量を増加させる傾向を示した。しかし、それら骨塩量の増加には

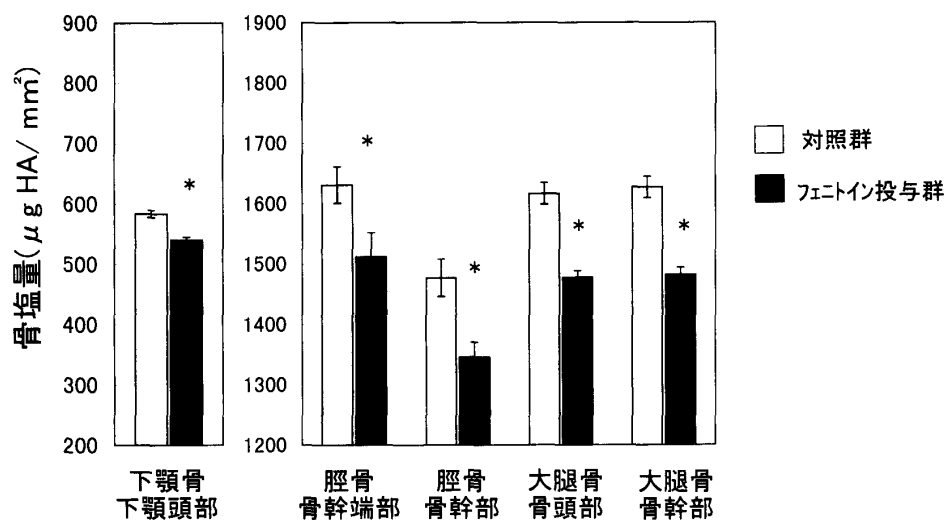


図3. 対照群とフェニトイン投与群の各測定部位における骨塩量(平均値±標準誤差, N=9-11)。HA: ハイドロキシアパタイト

*: $p < 0.05$, フェニトイン投与群 vs. 対照群

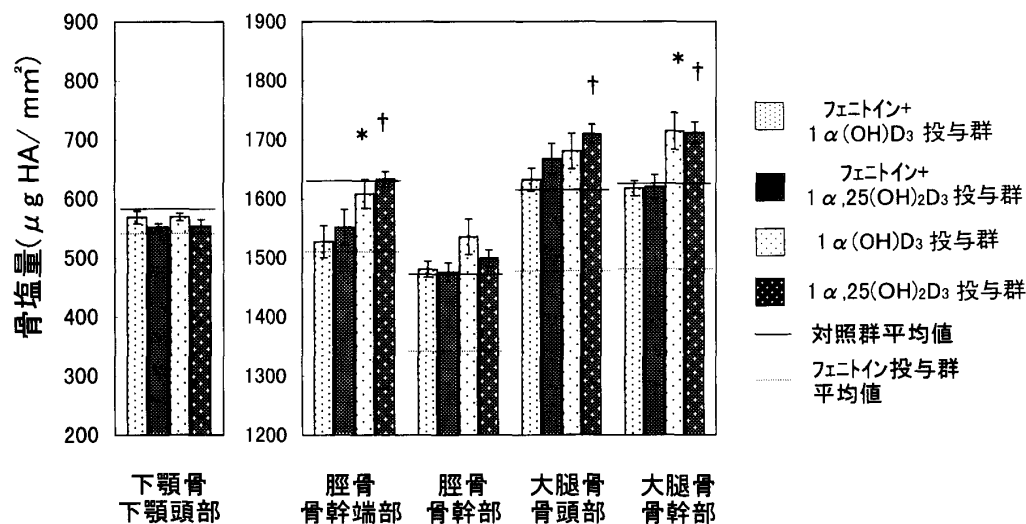


図4. フェニトイン+ $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群, フェニトイン+ $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与群, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群, および $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与群の各測定部位における骨塩量(平均値±標準誤差, N=9-11)。グラフ中の横実線は, 図3. に示した対照群の各測定部位における平均値, 横破線は, 図3. に示したフェニトイン投与群の各測定部位における平均値。HA: ハイドロキシアパタイト

*: $p < 0.05$, フェニトイン+ $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群 vs. $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群

†: $p < 0.05$, フェニトイン+ $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与群 vs. $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与群

測定部位によって差が見られた。即ち、脛骨骨幹部、大腿骨骨頭部、大腿骨骨幹部においては対照群と比較しても有意な差は認められない程度まで骨塩量が回復した。それに対して、下顎骨下顎頭部および脛骨骨幹部においては、フェニトイン単独投与群と比較して有意な差は認められなかった。また、フェニトインと 1α (OH) D_3 を併用した群と、フェニトインと 1α , 25 (OH) $_2D_3$ を併用した群との間には、各測定部位とも有意な差は見られなかった。他方、フェニトインと 1α (OH) D_3 あるいは 1α , 25 (OH) $_2D_3$ を併用した群と、 1α (OH) D_3 あるいは 1α , 25 (OH) $_2D_3$ を単独投与した群を比較すると、測定部位による違いはあるものの、フェニトインと 1α (OH) D_3 あるいは 1α , 25 (OH) $_2D_3$ を併用した群に比べると、 1α (OH) D_3 あるいは 1α , 25 (OH) $_2D_3$ を単独で投与した群の方が骨塩量が高い傾向を示し、特にその傾向は脛骨骨幹部 ($p < 0.05$) や大腿骨骨幹部 ($p < 0.05$) で大きかった。しかし、下顎骨下顎頭部や大腿骨骨頭部においては、差は認められなかった。また、 1α (OH) D_3 単独投与群と 1α , 25 (OH) $_2D_3$ 単独投与群の間には、各部位ともその効果に差は見られなかった。

4. 血清カルシウム値

表1に、結果を示した。いずれの薬物投与群においても対照群と比較してその平均値の間に有意な変動は見られなかった。

考 察

抗てんかん薬として従来ヒトで使用されているフェニトインの投薬量は、小児期から成人にかけて通常一日 100-300 mg 程度であり、数種類の抗てんかん薬と併用される場合が多い²¹⁾。ヒトでの骨量減少は抗てんかん薬を3年以上の長期にわたって服用することによって引き起こされ、服用期間が長いほどその傾向が

強い²⁵⁾。今回ラットを用いた一日投与量は、体重当たりで換算するとヒトのそれよりやや多いが、5週間という比較的短い投与期間で骨塩量の減少が観察された。また、図2の成長曲線に示すごとく、今回用いたフェニトインの投与量では、ラットの成長は抑制されておらず、採取した骨の大きさにも差は認められなかった。これらのことから、本実験での骨塩量の減少は薬物の有害作用による成長抑制によって起きた二次的なものではなく、フェニトインが骨代謝系に作用した結果もたらされた生理的な変化であると考えられる。従来、抗てんかん薬による臨床的な骨減少症に伴ってみられる血清中のパラメーターの変化としてカルシウム値の低下、リン値の低下、アルカリフォスファターゼ値の上昇などが報告されており、中でも血清カルシウム値の低下は最も確実に起こる一般的な変化として知られている^{4,12)}。しかしながら、本実験ではいずれの群についても血清カルシウム値に変化は見られなかった。この事は、血清中パラメーターの変化に先行して骨の減少が起こり得ることを示唆するもので興味深い²⁵⁾。

今回の実験の目的の一つは、フェニトインの投与によって、ヒトで報告されている長幹骨や脊椎骨、大腿骨頭などのほかに、顎骨においても、ほかの骨部位と同じような骨塩量の減少が見られるか否を確認することであった。その結果、測定した下顎頭部においても、骨塩量の減少が観察された。この部位は顎骨骨折の好発部位の一つであり、ラットで見られた結果が、ヒトの顎骨においても見られるか否かを確認することは、今後の重要な課題の一つと思われる。

抗てんかん薬による、骨塩量減少の発生機序は依然として不明である。従来から考えられているいくつかの説としては、肝臓におけるビタミン D_3 の25位水酸化酵素の阻害による活性型ビタミン D_3 の産生の減少、あるいはフェニトインの連用により、肝臓の酸化酵素活性が上昇した結果、ビタミン D_3 の代謝分解が亢進すること^{2,30-31)}、小腸からのカルシウムの吸収障

表1. 各群における飼育終了時の血清中カルシウム濃度 (mg/dl)。いずれの群も対照群と比べて有意の差は見られなかった。(N=10)

実験群	対照群	フェニトイン 投与群	フェニトイン+ 1α (OH) D_3 投与群	フェニトイン+ 1α , 25 (OH) $_2D_3$ 投与群	1α (OH) D_3 投与群	1α , 25 (OH) $_2D_3$ 投与群
血清中カルシウム濃度 (mg/dl) 平均値±標準誤差	9.46±0.19	9.78±0.21	9.27±0.22	9.97±0.14	9.51±0.19	9.48±0.13

害^{11,22)}による血清カルシウム値の低下、それに続く副甲状腺機能亢進による骨吸収の亢進などが考えられている。今回の実験では $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を併用投与することによってフェニトインによる骨塩量の減少が有意に抑制された。この事実は、フェニトインによる骨塩量の減少が、少なくともその一部は従来からいわれているようにビタミン D_3 代謝の異常にもとづいて起こっている可能性を示している。ビタミン D_3 の不足は、いわゆるくる病として知られ、類骨組織の蓄積を主体とした骨軟化症を引き起こすこと、また、フェニトインによる骨減少症の本態は、骨粗鬆症よりもむしろ骨軟化症であるとの報告が多いこと^{5,8,11-13)}からもこの考え方を支持できる。一般に、骨の代謝回転率の変化によって生ずる骨粗鬆症の場合には代謝回転率の高い骨梁骨を多く含む骨幹端部などに骨量の低下を伴う骨塩量の低下が強く見られる。一方、骨軟化症の場合には石灰化していない類骨の蓄積であり、この場合は骨量の減少としてではなく、骨質の変化として骨塩量が減少することになる。測定した部位間に大きな差が認められなかった今回の結果は、骨塩量の減少が後者によっている可能性を示唆するものかもしれない。

$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ は肝臓あるいは腎臓に取り込まれ、25位の水酸化を受け活性型として作用することが知られている³²⁻³⁵⁾。もし、Tomita et al.によって報告されているように³¹⁾フェニトインによって25位の水酸化が障害を受けているならば、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群と $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与群の薬効に差が現われるはずである。したがって、両者に特に差がみられなかったという本実験の結果からは、25位の水酸化の過程がフェニトインによって大きな影響を受けているとは考えにくい。加えて、肝障害モデルラットで、この25位の水酸化は正常に行われていたという報告もある³⁴⁾。したがって、本実験のフェニトイン長期連続投与による骨塩量減少は25位の水酸化が障害される以外の因子によるものと

考えられる。

一方、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ および $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の予防効果は部位によって異なり、下顎頭や脛骨近位端のような骨梁骨が多く骨代謝の回転が比較的盛んな部位では、その予防効果は小さく、逆に骨梁骨が少なく、皮質骨を主体とした脛骨骨幹部や大腿骨骨幹部では大きな効果を示した。成長期のラットでは、下顎頭や脛骨近位端では、骨が長径方向に活発に成長しており、それゆえ、骨形成と骨吸収からなる骨の代謝回転が盛んに行われている部位である^{36,37)}。骨が成長するとき、骨幹端部の骨梁には多数の破骨細胞が存在し、盛んに骨吸収を行う。同時に骨幹端軟骨から骨幹端部にかけて盛んに軟骨内骨化が行われ、骨は成長する^{36,37)}。一方、活性型ビタミン D_3 の持つ主作用の一つとして破骨細胞に対する活性化作用と骨芽細胞によるオステオカルシンの産生等を介した石灰化の促進作用があり、破骨細胞が多く存在する部位ほど影響を強く受けることが知られている⁹⁾。破骨細胞が多い骨梁骨を主体とした骨幹端部のような部位では活性型ビタミン D_3 は一時的に骨形成と骨吸収のバランスを骨吸収の方向へシフトするように働き、骨塩量の減少をもたらす可能性がある。実際、下顎骨骨頭部や、脛骨骨幹端部では、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ や $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を単独に与えたとき、骨塩量は対照群よりむしろ減少している。一方、効果が大きかった大腿骨や脛骨の骨幹部では皮質骨が主体であるため、骨芽細胞に対する破骨細胞の数は少ない。このため、活性型ビタミン D_3 の破骨細胞機能の亢進よりも骨芽細胞を介した石灰化促進作用が優位となった可能性が考えられる。

最後に、本実験で用いた動物実験の系を用いて、組織学的検索、骨形態計測、骨代謝の各種血中パラメーターを測定することなどにより、フェニトインに代表される抗てんかん薬による骨代謝異常の機序をより詳細に明らかにできるものと思われる。

内容要旨：抗てんかん薬のフェニトインをラットに長期投与し、骨塩量に対する影響を軟X線を用いた画像解析により検討した。またフェニトイン投与によって起こる骨塩量減少が $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の投与により抑制できるかどうかについて検討を加えた。その結果、1) フェニトイン(20 mg/kg/day) 5週間の連続皮下投与により、下顎骨、大腿骨、脛骨のすべての測定部位で7~9%の骨塩量の減少が観察された。2) $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の併用投与によって、フェニトインによる骨塩量の減少は有意に抑制された。3) $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ あるいは $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の予防効果は測定した骨の部位によって異なり、下顎頭や脛骨近位端のように骨梁骨を主体とし、骨の代謝回転が盛んな部位では弱く、脛骨や大腿骨骨幹部のような皮質骨を主体とした部位では大きかった。4) $1\alpha(\text{OH})$

D₃ と 1 α , 25(OH)₂D₃ では同程度の予防効果が見られたことから、フェニトインが肝におけるビタミン D₃ の 25 位の水酸化の過程を阻害している可能性は低いと考えられた。以上の結果から、今回用いた実験系で、フェニトインの骨塩量減少作用および 1 α (OH)D₃ あるいは 1 α , 25(OH)₂D₃ による骨塩量減少作用抑制効果を示すことができた。このことから、今回用いた実験系は、抗てんかん薬による骨減少症の発生機序を検討する上で有用であることが示唆される。

文 献

- 1) Rang, H.P., Ritter, J.M., Dale, M.M.: Pharmacology. Churchill Livingstone, London, 1995, pp. 596-608.
- 2) Wyllie, E. and Wyllie, R.: Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy, *Epilepsia* **32**: S74-S79, 1991.
- 3) Angelopoulos, A.P. and Goaz, P.W.: Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* **34**: 898-906, 1972.
- 4) Hahn, T.J., Hendin, B.A., Scharp, R. and Haddad Jr., J.G.: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults, *New England Journal of Medicine* **287**: 900-904, 1972.
- 5) Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, C.R. and Avioli, V.: Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism, *Journal of Clinical Investigation* **51**: 741-748, 1972.
- 6) Bouillon, R., Reynaert, J., Claes, J.H., Lissens, W. and Moor, P.D.: The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxyvitamin D, calcium, and parathyroid hormone, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **41**: 1130-1135, 1975.
- 7) Mosekilde, L., Melsen, F., Christensen, M.S., Lund, B. and Sorensen O.H.: Effect of long-term vitamin D₂ treatment on bone morphometry and biochemical values in anticonvulsant osteomalacia, *Acta Medica Scandinavica* **201**: 303-307, 1977.
- 8) Harris, M., Rowe, D.J.F. and Darby, A.J.: anticonvulsant osteomalacia induced in the rat by diphenylhydantoin, *Calcified Tissue Research* **25**: 13-17, 1978.
- 9) Hahn, T.J., Scharp, C.R., Richardson, C.A., Halstead, L.R., Kahn, A.J. and Teitelbaum, S. L.: Interaction of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital with hormonal mediation of fetal rat bone resorption in vitro, *Journal of Clinical Investigation* **62**: 406-414, 1978.
- 10) 数馬欣一, 齊藤 篤, 齊藤敏郎: 重症心身障害児の骨折に関する臨床的 X 線学的観察—抗てんかん剤長期服用患者に対する 1 α -OH-D₃ 使用経験—, *小児科臨床* **35**: 2815-2827, 1982.
- 11) Kruse, K.: On the pathogenesis of anticonvulsant-drug-induced alterations of calcium metabolism, *European Journal of Pediatrics* **138**: 202-205, 1982.
- 12) 五十嵐良雄, 原 律子, 近藤啓子, 野口拓郎: 抗てんかん薬服用者のカルシウム代謝異常—第 1 報 カルシウム代謝異常と酵素誘導—. *精神医学* **25**: 1171-1179, 1983.
- 13) 前田 潔, 池田宏遠, 藤田拓男: 抗てんかん薬による骨軟化症の活性型ビタミン D, α -D₃ による治療, *臨床神経* **23**: 253-258, 1983.
- 14) Davie, M.W.J., Emberson, C.E., Lawson, D.E. M., Robert, G.E., Barnes, J.L.C., Barnes, N.D. and Heeley, A.F.: Low plasma 25-hydroxyvitamin D and serum calcium levels in institutionalized epileptic subjects: associated risk factors, consequences and response to treatment with vitamin D, *Quarterly Journal of Medicine, new series* **L11**: 79-91, 1983.
- 15) Weinstein, R.S., Bryce, G.F., Sappington, L.J., King, D.W. and Gallagher B.B.: Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **58**: 1003-1009, 1984.
- 16) 五十嵐良雄, 西村克己, 皆川正男, 倉田みどり, 田口勝彦, 宮前達也, 野口拓郎: 抗てんかん薬服用者のカルシウム代謝異常—第 2 報 骨放射線学的検索と活性型ビタミン D₃ による治療—. *精神医学* **27**: 455-463, 1985.
- 17) Bogliun, G., Beghi, E., Crespi, V., Delodovici, L. and d'Amico, P.: Anticonvulsant drugs and bone metabolism, *Acta Neurologica Scan-*

- dinavica **74**: 284-288, 1986.
- 18) Gough, H., Goggin, T., Bissessar, A., Barker, M., Crowley, M. and Callaghan, N.: A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in outpatients with epilepsy, *Quarterly Journal of Medicine*, new series **59**: 569-577, 1986.
- 19) Sucheston, M.E., Hayes T.G. and Eluma, F.O.: Relationship between ossification and body weight of the CD-1 mouse fetus exposed in utero to anticonvulsant drugs, *Teratogenesis, Carcinogenesis, & Mutagenesis* **6**: 537-546, 1986.
- 20) Harrington, M.G. and Hodkinson, H.M.: Anticonvulsant drugs and bone disease in the elderly, *Journal of the Royal Society of Medicine* **80**: 425-427, 1987.
- 21) 巽 新吾, 田口康仁, 田村 元, 井上栄吉, 中山和彦, 森 温理: 長期施設入所者における骨代謝—MD 法による検討—, *社会精神医学研究所紀要* **17**: 67-75, 1988.
- 22) 岳野圭明: 抗てんかん薬服用患者の骨病変—マイクロデンシトメトリーによる骨病変の評価と 1α -OH- D_3 投与の効果—, *脳神経* **41**: 887-893, 1989.
- 23) Paulson, R.B., Sucheston, M.E., Hayes, T.G. and Weiss, H.S.: Effect of sodium valproate and oxygen on the craniofacial skeletal pattern in the CD-1 mouse embryo, *Journal of Craniofacial Genetics & Developmental Biology* **9**: 339-348, 1989.
- 24) Collins, N., Maher, J., Cole, M., Baker, M. and Callaghan, N.: A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patient at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia, *Quarterly Journal of Medicine* **78**: 113-122, 1991.
- 25) 上地弘一, 小椋 力, 勝山直文, 乗松尋道: 抗てんかん薬を服用中のてんかん患者における骨塩量—dual photon absorptiometry (DPA 法) による測定—, *精神神経学雑誌* **94**: 473-486, 1992.
- 26) Rado, J.P., and Haris, A.: Metabolic bone disease (anticonvulsant osteomalacia) and renal tubular acidosis in tuberous sclerosis, *Internal Medicine* **32**: 574-579, 1993.
- 27) Valimaki, M.J., Tihonen, M., Laitinen, K., Tahtela, R., Karkkainen, M., Lamberg-allardt C., Makela, P. and Tunninen, R.: Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs, *Journal of Bone & Mineral Research* **9**: 631-637, 1994.
- 28) 篠田 壽, 荘司佳奈子, 鈴藤勝巳: 小動物骨塩量の簡易測定法, *東北犬歯誌* **13**: 122-129, 1994.
- 29) Shoji, K., Horiuchi, H. and Shinoda, H.: Inhibitory effects of bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats, *Journal of Periodontal Research* **30**: 277-284, 1995.
- 30) Parfitt, A.M.: Osteomalacia and Related Disorders. Avioli, L.V. and Krane, S.M. (edit.): Metabolic bone disease. Academic press, San Diego, 1998, pp. 358-359.
- 31) Tomita S., Ohnishi J., Nakano M. and Ichikawa Y.: The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D_3 -activating cytochrome p-450-linked monooxygenase systems, *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **39**: 479-485, 1991.
- 32) 神田 勤, 大槻 眞, 明山耀久, 南川辰夫, 古沢俊一, 末松俊彦, 西井易穂, 馬場茂明, 上松一郎: 肝硬変症におけるビタミン D 代謝障害, *日内分泌会誌* **61**: 14-21, 1985.
- 33) 窪田 実, 伊東 信, 溝口雅康, 角原 孝, 小出輝, 大野丞二: 薬剤としての活性型ビタミン D_3 1α -hydroxyvitamin D_3 と 1α , 25-dihydroxyvitamin D_3 —経口投与後の血清 1α , 25-dihydroxyvitamin D 濃度の比較—, *薬理と治療* **11**: 141-147, 1983.
- 34) 須田立雄, 佐々木哲, 西井易穂, 高梨 茂, 高垣善男: 続 1α -Hydroxyvitamin D_3 の基礎, 診療と新薬 **15**: 1-12, 1978.
- 35) 西沢良記, 森井浩世: 活性型ビタミン D 製剤, *Geriatr. Med.* **27**: 622-630, 1989.
- 36) 高岡邦夫, 清水富永: ビスホスホネートの骨吸収抑制作用とそのメカニズム. 松本俊夫編: 骨シグナルと骨粗鬆症. 羊土社, 東京, 1997, pp. 92-97.
- 37) 須田立雄, 小澤英浩, 高橋栄明: 骨の科学. 医歯薬出版, 東京, 1985, pp. 65-73.